DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Maio de 2019
Ano 19 - Número 226

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 5, n. 10 (Maio/Junho de 2019) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 226

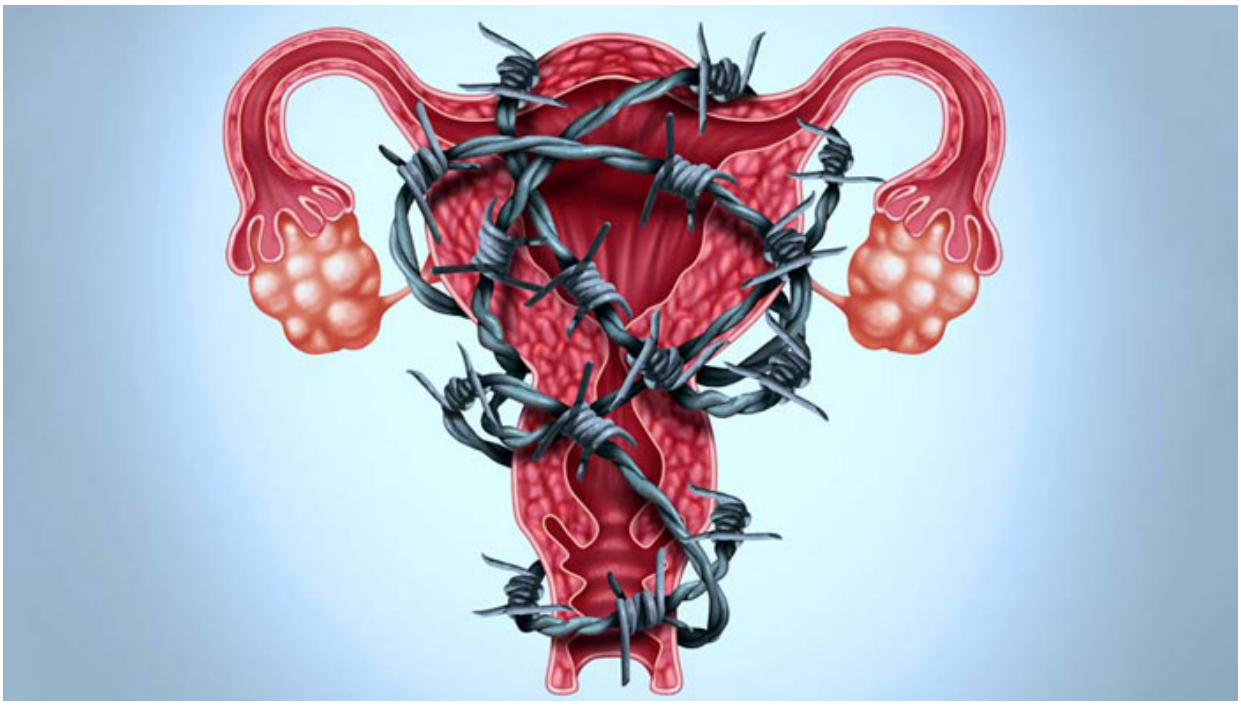
Chamada da Edição

Caro leitor, trazemos este mês em nosso boletim mensal um editorial sobre os desafios no tratamento da endometriose e no gerenciamento da dor associada a este quadro. Na seção de Divulgação Científica trazemos alertas sobre analgesia endógena em crianças, tratamentos alternativos aos opioides, a relação da cafeína e dor, e intervenções psicológicas para o manejo da dor. Na nossa seção de Ciência e Tecnologia temos alertas sobre resultados clínicos de uma terapia para endometriose, a ação de quinases na plasticidade neuronial, o uso de hipotermia para o tratamento da neuropatia de quimioterápicos, biomarcadores para o diagnóstico da dor e um canal de sódio na percepção do frio. Boa leitura!

Editorial do mês:

Endometriose e os desafios para o seu tratamento

Miriam das Dores Mendes Fonseca *



A endometriose é uma doença comum, que afeta de 5-10% das mulheres em seus anos reprodutivos - ou seja, 176 milhões de mulheres em todo o mundo - e está associada à dor pélvica e à infertilidade. A endometriose induz substancial comprometimento na qualidade de vida de suas portadoras e gera altos custos à sociedade. A doença se

caracteriza por uma condição inflamatória, na maioria dos casos crônica, em que um tecido semelhante ao endométrio encontra-se em locais fora do útero, principalmente na área pélvica incluindo os ovários, ligamentos, superfície peritoneal, como também pode atingir o intestino e a bexiga. Normalmente, o diagnóstico ocorre após as portadoras apresentarem dor pélvica grave, durante e após relações sexuais, ao longo do ciclo menstrual e/ou quando tentam engravidar e descobrem a infertilidade.

A endometriose é heterogênea na sua apresentação, variando de lesões peritoneais serosas a cistos nos ovários (endometrioma) e nódulos (endometriose profunda), que muitas vezes pode ser acompanhada por cicatrização (fibrose) e aderência de tecidos. O diagnóstico confiável é realizado no momento em que a paciente está sendo submetida à cirurgia no abdômen ou por meio de laparoscopia, embora o endometrioma ovariano e a endometriose profunda podem ser detectados por meio de técnicas que usam imagens como ultrassonografia ou ressonância magnética.

Estudos sugerem alguns fatores que podem ser responsáveis pelo surgimento da endometriose, dentre eles destacam-se: a menstruação retrógrada, que se caracteriza pelo movimento dos fluídos menstruais, que contém células endometriais viáveis, através das trompas de falópio para dentro da cavidade peritoneal, essa é considerada a mais importante origem dos depósitos endometriais, e a endometriose cicatricial, que ocorre pelo implante de células endometriais durante o parto por cesariana. No entanto, a menstruação retrógrada é um processo fisiológico muito comum, ocorrendo em aproximadamente 90% das mulheres em período fértil. Portanto, outros fatores estão envolvidos, como um ambiente endócrino e metabólico favorável, já que o crescimento da endometriose é dependente do estrogênio,

imunidade alterada e alterações na resposta inflamatória em mulheres geneticamente suscetíveis.

Numerosos estudos fornecem evidências de que ocorrem alterações na resposta imune local e sistêmica em pacientes com endometriose, incluindo ativação de células T e B e alteração na atividade de células natural killer (NK). Diferentes quimiocinas e citocinas foram encontradas no ambiente da lesão endometriótica, que sinalizam para a ativação de monócitos, células T e eosinófilos, bem como podem atrair mais monócitos e neutrófilos para esse local. Entretanto, alguns estudos sugerem que apesar dos macrofágos estarem ativados no local da lesão, essas células parecem ter sua função fagocitária comprometida. Essas células secretam uma grande quantidade de moléculas de adesão, fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias no microambiente da endometriose e no líquido peritoneal, como a fibronectina, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), fator de crescimento 1 semelhante a insulina (IGFI), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF. Assim como foi observado ativação do fator de transcrição nuclear-kB (NF-κB) nas lesões endometrióticas peritoneais, que é um regulador crucial de genes responsáveis pela expressão de quimiocinas. Outros mediadores também podem ser liberados por diferentes células no ambiente endometriótico como fatores angiogênicos (por exemplo, VEGF), neurogênico (por exemplo, fator neurotrófico derivado do cérebro - BDNF), fatores de crescimento do nervo (NGF) e prostaglandina.

Juntos esses mediadores fornecem um ambiente inflamatório adequado para a manutenção e vascularização da lesão endometriótica e podem induzir a sensibilização e/ou ativação direta de fibras nervosas sensoriais. Dessa forma, os sinais nocivos são enviados para os gânglios da raiz dorsal e para neurônios presentes na medula espinal, resultando em um complexo processo de cronificação da dor formado pela

ativação do sistema nervoso periférico e central. Portanto, os complexos microambientes endócrinos e do implante do endometrioma contribuem para os mecanismos do processo doloroso na endometriose.

O processo doloroso na endometriose está associado à dismenórreia, que pode se caracterizar por dor abdominal cíclica ou não cíclica e dor pélvica durante ou após a relação sexual. Além disso, as portadoras frequentemente relatam alterações nos hábitos intestinais, micção dolorosa recorrente e/ou sangue na urina, sintomas que podem ser associados à cístite induzida pela endometriose presente nesse órgão. Outro importante sintoma frequentemente relatado pelas pacientes é a fadiga crônica.

Até o momento vários estudos indicam que não existe nenhuma correlação entre intensidade da dor, extensão e localização das lesões endometrióticas. De fato, fármacos e procedimentos cirúrgicos não resultam em cessação completa dos sintomas, o que sugere que a dor associada à endometriose é muito complexa.

Os tratamentos atuais são baseados pelos sinais primários como infertilidade e/ou dor pélvica e são limitados a remoção cirúrgica do tecido ectópico, tratamentos hormonais, por exemplo, com contraceptivos orais, progestágenos ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e analgésicos, que apresentam muitos efeitos adversos, raramente fornecem alívio a longo prazo e podem prejudicar mulheres que desejam engravidar. Pesquisas futuras devem se concentrar em compreender a patogênese, identificar subtipos da doença, desenvolver métodos diagnósticos não invasivos e direcionar tratamentos não hormonais que sejam aceitáveis para as mulheres que desejam engravidar.

Referências:

- Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. J Med Life. Endometriosis still a challenge. 2014.15;7(3):349-57.
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. Nat Rev Dis Primers. 2018.19;4(1):9.

---

* Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

1. Modulação endógena da dor em crianças com distúrbios funcionais da dor abdominal

Crianças, de ambos os sexos, com dor abdominal crônica tem analgesia endógena menos eficiente

Os Distúrbios Funcionais da Dor Abdominal (Functional Abdominal Pain Disorders -FAPD) são comuns entre crianças e jovens com prevalência global de 13,5%. Porém, até o momento, pouco se sabe sobre a função dos mecanismos analgésicos endógenos neste grupo vulnerável. Portanto, este foi um estudo cego de caso controle, conduzido entre fevereiro de 2017 e setembro de 2018 no departamento de pediatria do Hospital da Universidade de Antuérpia (UZA), Edegem, Bélgica, que teve como objetivo comparar a modulação da dor condicionada (CPM), algometria de pressão e variáveis psicossociais, como catastrofização da dor dos pais e medo da criança relacionada à dor; em 39 crianças com idades entre 6-12 anos com FAPD e 36 controles pareados por idade e sexo.

A algometria de pressão foi utilizada para avaliar os limiares de dor à pressão nos locais de teste tanto sintomáticos (periumbilicais) quanto remotos (trapézio e tíbia). O CPM foi registrado como um aumento no limiar de dor por pressão no local do teste do trapézio em resposta à dor de

condicionamento experimental imposta pela tarefa de pressão a frio (12 °C ± 1 °C). Os avaliadores foram cegados para os diagnósticos. Questionários de preocupação parental e / ou auto relatados foram usados para avaliar a intensidade da dor da criança, a incapacidade funcional, o medo relacionado à dor e a catastrofização da dor dos pais. Em comparação com os controles sem dor, crianças jovens com FAPD apresentaram menores limiares de dor à pressão em todos os locais de teste, maiores níveis de incapacidade funcional e maior medo relacionado à dor.

Pais de crianças com FAPD tinham uma história de dor crônica e apresentaram maiores níveis de catastrofização sobre a dor de seus filhos do que pais de crianças saudáveis. Não foram encontradas diferenças entre os sexos para as medidas experimentais de dor. Este foi o primeiro estudo a investigar e relatar que crianças jovens de ambos os sexos com dor abdominal crônica têm analgesia endógena menos eficiente em comparação com controles saudáveis.

Rafaela Gomes Portela

Referência: Pas R, Rheel E, Van Oosterwijck S, Leysen L, Vijver E, Nijs J, Ickmans K, Meeus M. Endogenous pain modulation in children with functional abdominal pain disorders. Pain. 2019 [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 03/05/2019 e aceito em 03/05/2019.

2. Tempo de mudança - uma investigação experimental da dor crônica em pacientes, respostas emocionais e atitudinais a simulação de conselho para diminuir uso de opioides

Como respondem pacientes de dor crônica ao aconselhamento para diminuir o uso de opioides?

Médicos relatam resistência em aconselhar pacientes a diminuir o uso de opioides por receio de que os pacientes respondam com nervosismo e insatisfação. Porém, estudos na área demonstram que pacientes com dor crônica podem diminuir o uso de opioides e apresentar melhor qualidade de vida, quando recebem estratégias cognitivas e comportamentais para lidar com a dor. O estudo dividiu a amostra em três grupos, onde cada grupo recebeu um tipo de aconselhamento, sendo os aconselhamentos: para o primeiro grupo (1) manter-se na medicação atual, para o

segundo grupo (2) mudar de opioides para outra medicação, e o terceiro grupo (3) diminuir o uso de opioides, fazendo uso de estratégias não farmacológicas. Os grupos receberam aconselhamento, após essa intervenção, cada participante respondeu questionários sobre sua resposta emocional (se haviam se sentido entusiasmados ou irritados com os conselhos), e sobre sua resposta atitudinal (o quanto desejavam seguir o conselho). Foi constatado que os participantes demonstraram maior entusiasmo e vontade de seguir o aconselhamento no que concerne a diminuir o uso de opioides, utilizando outros fármacos ou ainda fazendo uso de medidas não-farmacológicas para controle da dor. O acompanhamento para pacientes com dor crônica pode ser de difícil manejo, mas cabe a equipe conhecer e demonstrar ao paciente todas as suas opções, para que juntos possam fazer a melhor escolha.

Júlia Maia L. Rodrigues

Referência: Ashton-James CE, Chemke-Dreyfus A, Costa D, Glare P. Time for change: an experimental investigation of chronic pain patients' emotional and attitudinal responses to simulated opioid-tapering advice. Pain. 2019 . [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 08/05/2019 e aceito em 08/05/2019.

3. Maior consumo de cafeína está relacionado à menor sensibilidade à dor

Pausa para um cafezinho

A cafeína é a substância psicoativa mais consumida no mundo, é um composto químico do grupo das xantinas, usado para o consumo em bebidas na forma de infusão como estimulante.

A cafeína atua sobre o sistema nervoso central, doses terapêuticas estimulam o coração aumentando a sua capacidade de trabalho, produzindo também dilatação dos vasos periféricos, sua rápida ação estimulante faz dela poderoso antídoto à depressão respiratória em consequência de intoxicação por drogas como morfina e barbitúricos. A ingestão excessiva pode provocar, em algumas pessoas, efeitos negativos como irritabilidade, ansiedade, dor de cabeça e insônia.

Em um estudo com 62 adultos, viu-se que a cafeína tem propriedades conhecidas que ajudam a aliviar a dor. Os participantes monitoraram seu consumo diário de cafeína por um período de sete dias consecutivos. No sétimo dia, foram feitos em laboratório, testes experimentais de sensibilidade à dor, tais como, estímulos térmicos utilizando um analisador neurossensorial da Medoc e estímulos e mecânicos utilizando algômetro computadorizado.

Os testes revelaram que o consumo moderado de cafeína diário teve maior tolerância à dor pelo calor e a dor pela pressão mecânica. As descobertas deste estudo sugerem que quantidades crescentes de cafeína consumida como parte da dieta pode ser suficiente para alterar o processamento nociceptivo sinais de dor de maneira que diminuem significativamente a sensibilidade estímulos dolorosos.

As ações farmacológicas da cafeína são atribuídas principalmente ao antagonismo dos quatro receptores (A1, A2a, A2b e A3) de adenosina que é inibidor da atividade neuronal na periferia e sistema nervoso central. No que se refere à analgesia e diminuição da sensibilidade à dor, os efeitos parecem depender do particular subtipo de receptor antagonizado, bem como o local de ação (periferia, medula espinal, locais supra-espinhais).

O uso de cafeína como um analgésico, ou para qualquer outro benefício de promoção da saúde, deve ser feito de forma responsável, a ingestão de níveis altos pode ter consequências negativas.

Segundo pesquisadores, a relevância clínica não é clara, pois nenhuma conclusão pode ser tirada sobre o impacto potencial do consumo habitual de cafeína na experiência de condições cronicamente dolorosas, pesquisas futuras e

adicionais são necessárias para confirmar essa possibilidade sobre os potenciais benefícios de uma dieta que inclui quantidades apropriadas de consumo regular de cafeína.

Ieda Regina dos Santos

Referência: Overstreet DS, Penn TM, Cable ST, Aroke EN, Goodin BR. Higher habitual dietary caffeine consumption is related to lower experimental pain sensitivity in a community-based sample. Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(11):3167-3176.

Alerta submetido em 16/05/2019 e aceito em 16/05/2019.

4. Uma breve intervenção psicológica pode melhorar a dor pós-operatória?

A melhora da expectativa do paciente sobre o tratamento pode contribuir para o manejo da dor pós-operatória

No mundo, mais de 230 milhões de cirurgias de grande porte são realizadas por ano. Neste contexto, o manejo da dor pós-operatória torna-se um dos principais objetivos na assistência de saúde. Apesar das diretrizes e protocolos existentes, a maioria dos pacientes experimenta dor de intensidade moderada a severa após procedimento cirúrgico. Este manejo inadequado pode ser causa de dor crônica, prolongado uso de analgésico e dependência de opioides. Diante disso, a combinação do tratamento farmacológico associado à abordagem de aspectos emocionais torna-se uma estratégia com objetivo de otimizar o manejo de dor pós-operatória. Este estudo testou se intervenções que geram expectativas positivas no tratamento melhoram a intensidade da dor pós-operatória e a satisfação do paciente com a analgesia oferecida. Foram avaliadas 96 mulheres submetidas a cirurgia para tratamento de câncer de mama no período pós-operatório imediato, observando qual componente da intervenção contribuiu para os resultados de relato de dor. Todas as pacientes tiveram acesso a bombas de analgesia controlada.

As intervenções aplicadas foram orientações positivas acerca dos benefícios da acupuntura e a aplicação de acupuntura. As pacientes que receberam orientações positivas apresentaram menor intensidade de dor. No entanto, acupuntura não afetou a intensidade da dor e nenhum efeito analgésico adicional foi observado na combinação das duas intervenções. Estratégias psicológicas que visam expectativas positivas são ferramentas promissoras no manejo da dor pós-operatória. Porém, são necessários mais estudos para testar estas abordagens em diferentes tipos de cirurgias, grupos de paciente e esquemas de tratamento farmacológico.

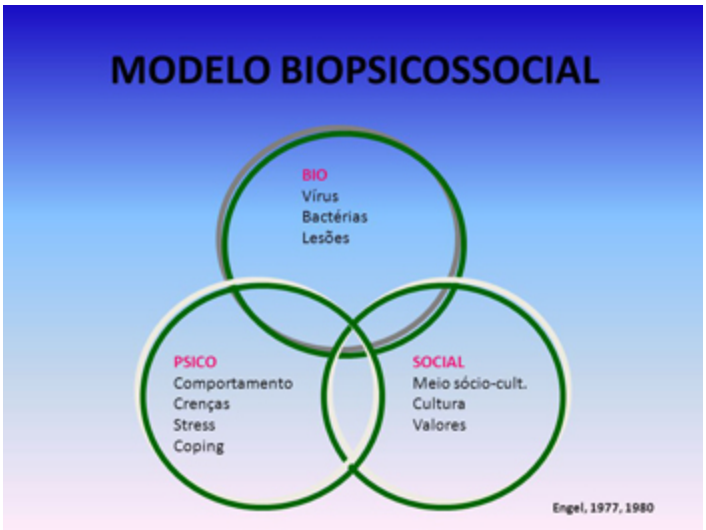
Raquel Pereira de Souza

Referência: Benson S, Hagen S, Hoffmann O, Pasler A, Bingel U, Schedlowski M, Peters J, Elsenbruch S, Frey UH. Can a brief psychological expectancy intervention improve postoperative pain? A randomized, controlled trial in patients with breast cancer. Pain. 2019.

Alerta submetido em 20/05/2019 e aceito em 20/05/2019.

5. O paciente visto além da dor

A prática do modelo biopsicossocial ainda é um desafio



Esse foi o estudo pioneiro no Brasil sobre a opinião e visão de fisioterapeutas sobre o modelo biopsicossocial em pacientes com dor lombar não especifica e foi realizado na Universidade de Brasília (UnB) uma das casas do DOL. Por não ter uma causa patogênica especifica, a dor lombar não específica é um desafio para os fisioterapeutas do mundo inteiro. O tratamento desses pacientes é algo delicado, pois as crenças negativas são relevantes no processo de melhora. O modelo biomédico não tem contribuído para uma visão mais otimista da dor lombar não especifica. Em 1977, o modelo biopsicossocial foi desenvolvido por Engel, e desafiava o modelo vigente argumentando que não somente os sintomas devem ser levados em consideração, mas também o contexto social e o paciente como um todo.

Pesquisas recentes o qualificam como o melhor modelo para a prática de fisioterapeutas e profissionais de saúde que cuidam de pessoas com dor lombar não específica. Apesar de ser um modelo que garante uma melhor assistência ao paciente, sua prática ainda é um desafio. No estudo, muitos entrevistados, que eram fisioterapeutas formados entre 2012 e 2018, relataram que se sentem despreparados para adotar o modelo biopsicossocial em sua prática clínica. A justificativa muitas vezes foi que em sua formação acadêmica conheceram a teoria do modelo, porém sua prática ainda foi baseada no modelo biomédico, o que gera um déficit na clínica. A sugestão dos próprios autores é que se iniciem discussões abordando essa questão, buscando a implementação desse conteúdo nos currículos dos fisioterapeutas além da participação de outros profissionais, como psicólogos, para esclarecer como se deve abordar os fatores biopsicossociais em pacientes com dor lombar crônica.

Os profissionais entrevistados são capazes de identificar a influência dos fatores sociais e psicológicos no desenvolvimento da dor lombar não especifica, porém, o tratamento proposto não tinha relação com essa análise. Foi identificado que muitas vezes a responsabilidade foi passada a psicólogos ou outros profissionais.

Com essa lenta inserção na prática clínica, o modelo biopsicossocial ainda é desconhecido, mesmo que em partes, pelos fisioterapeutas brasileiros. É necessário que se proponha o desafio da prática desde a graduação para que o profissional possa se entender seu papel e suas responsabilidades no tratamento do paciente com dor lombar não específica.

Letícia Menezes Rodrigues

Referência: França, AA, Santos V, Lordelo Filho R, Pires KF, Lagoa KF, Martins WR. ‘It's very complicated’: Perspectives and beliefs of newly graduated physiotherapists about the biopsychosocial model for treating people experiencing non-specific low back pain in Brazil. Musculoskeletal Science and Practice, April 25; 42:84-89.

Alerta submetido em 20/05/2019 e aceito em 20/05/2019.

6. Resultados a longo prazo do elagolix em mulheres com endometriose

Novo tratamento para endometriose

A endometriose é uma doença crônica que apresenta como sintoma dor debilitante, afetando 10% das mulheres em idade reprodutiva. Fazendo com que se necessite de um tratamento a longo prazo capaz de reduzir a dor pélvica não menstrual dessas pacientes, já que os medicamentos utilizados atualmente (como contraceptivos) tem eficácia limitada a longo termo e os agonistas de hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH) que levam a progressão da perda óssea.

O elagolix é um antagonista não peptidérgico de hormônio que liberam gonadotrofinas (liberação de hormônios folículo-estimulantes), atuando na supressão do estradiol (ABT-620; AbbVie / Neurocrine Biosciences), usado para tratamento da dor causada pela endometriose foi desenvolvida a mais de 10 anos e novos estudos continuam mostrando que o fármaco apresenta uma boa eficácia e tolerância.

Em estudos de fase 3 publicados no New England Journal of Medicine demonstraram que em diferentes doses e posologias (150mg uma vez ao dia ou 200mg duas vezes), onde os ensaios foram feitos as cegas, levam a melhora da dor pélvica não menstrual, após 6 meses de tratamento, quando comparado com o placebo. Com 12 meses, os dados dos mesmos estudos, confirmam o benefício em longo prazo e a segurança, com níveis reduzidos de estrogênio, apresentadas pelo elagolix.

Hugh Taylor, professor da Escola de Medicina de Yale, disso que clinicamente a medicação de primeira linha para tratamento da endometriose é o uso da pílula anticoncepcional, contudo grande número de mulheres não responde a esse tratamento, devido a possuírem resistência à progesterona e esses progestogênicos não funcionam para tratamento da endometriose. Então, a alternativa é o uso de agonistas de hormônio liberador de gonadotrofinas, como o leuprolide, entretanto os efeitos adversos são muito grandes, pode-se ter uma alta produção inicial de estrogênio e depois a taxa de produção cair próximo de zero, o que faz do desenvolvimento do elagolix um avanço e uma nova alternativa, por ter uma tolerância e segurança mais alta que os usados atualmente para tratamento da dor de endometriose, pois suprime parcialmente o estrogênio.

Atualmente o elagonix está passando por testes para ver os efeitos hepáticos causados nas mulheres, feito pela

Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA.

Além disso, também se fez o uso do elagolix para uma redução sustentada na dispareunia (dor causada pela relação sexual) e na dor associada à endometriose. O estudo contou com cerca de 550 mulheres que foram submetidas às mesmas doses dos outros experimentos (150mg 1vez ao dia e 200mg duas vezes ao dia), além das diferentes doses, as participantes foram privadas de utilizar qualquer terapia hormonal durante a fase de ensaios clínicos. Contudo se as participantes apresentassem dor ao longo dos 6 meses dos testes, era permitido o uso de até 500mg de napoxeno ou opioides.

Como visto em outros estudos, ambas as doses apresentaram uma redução significante na dispareunia e na dor pélvica não menstrual, quando comparado ao grupo placebo. Além disso, foi verificada uma redução na média de pílulas analgésicas durante o período experimental, tais analgésicos eram usados como segunda opção quando o tratamento hormonal não produzia efeito.

Os efeitos ainda foram muito maiores com 12 meses de tratamento, onde as taxas de redução da dor pélvica não menstrual foram de 67% e 70%, nas doses de 150mg 1 vez ao dia e 200mg duas vezes ao dia, respectivamente. Enquanto a de dispareunia foi entre 45 e 60%. Além disso a taxa de efeitos adverso causadas pelo elagolix foram baixais, sendo o mais relatados náusea e cefaleia.

Contudo o estudo demonstrou um ponto crítico do uso constante do elagolix que foi a redução da densidade mineral óssea em ambas as doses, devido à queda nas doses de estrógeno; mesmo o grupo de pesquisa coordenado por Hugh Taylor demonstrar que os níveis de estrogênio permanecem altos com o uso do elagolix, essa perda da

densidade óssea foi relacionada com as alterações dos níveis de estrogênio. O que fez com que em média 8% das mulheres interrompessem o uso do medicamento. Contudo a perda óssea causada pelo elagolix demonstrou ser menor quando comparado com os agonistas de GnRH.

Os resultados apresentados pelo estudo sustenta a eficácia da administração oral do elagolix, considerando ele mais seguro e eficaz do que os tratamentos usados clinicamente para a dor pélvica causada pela endometriose.

Alexandre Gomes de Macedo Maganin

Referência: Surrey E1, Taylor HS, Giudice L, Lessey BA, Abrao MS, Archer DF, Diamond MP, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC, Simon JA, Carr BR, Dmowski WP, Leyland N, Singh SS, Rechberger T, Agarwal SK, Duan WR, Schwefel B, Thomas JW, Peloso PM, Ng J, Soliman AM, Chwalisz K. Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis: Results From Two Extension Studies. Obstet Gynecol. 2018; 132(1):147-160.

Alerta submetido em 20/05/2019 e aceito em 20/05/2019.

7. PKC lambda medeia plasticidade da sinapse cortical e a dor inflamatória dependente do canal iônico (ASIC1a)

Canais iônicos são alvos promissores no desenvolvimento de novos analgésicos

As dores crônicas são uma condição debilitante que atinge milhões de pessoas diariamente. As terapias convencionais para o tratamento da dor crônica incluem opióides e anti-inflamatórios não esteróides, entretanto seu uso se torna limitado devido aos efeitos adversos. Por isso, esse estudo investiga uma nova proposta terapêutica focando nos canais iônicos, que são considerados bons candidatos para o desenvolvimento de novos analgésicos. É conhecido em outros estudos que o canal iônico sensível ao ácido 1a (ASIC1a) pode modular o processamento da dor em neurônios periféricos e espinais. Nesse trabalho foi demonstrado que o canal ASIC1a localizado no canal cortical é o responsável pelo desenvolvimento da hipersensibilidade dolorosa através da promoção de potenciais sinápticos de longo prazo no córtex cingulado anterior (ACC). A deleção genética específica de ACC ou o bloqueio farmacológico de

ASIC1a reduziu a hiperalgesia térmica inflamatória e a alodinia mecânica em modelo animal. Mecanisticamente, foi demonstrado que ASIC1a regulou a plasticidade cortical relacionada à dor através mediado pela PKC lambda da subunidade do receptor AMPA GluA1 em ACC. Estes resultados sugerem que o ASIC1a contribui criticamente para processamento da dor através da potenciação sináptica na ACC, que pode servir como um alvo analgésico promissor para o tratamento da dor crônica.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Hu-Song Li, Xin-Yu Su, Xing-Lei Song, Xin Qi, Ying Li, Rui-Qi Wang, Oleksandr Maximyuk, Oleg Krishtal, Tingting Wang, Houqin Fang, Lujian Liao, Hong Cao, Yu-Qiu Zhang, Michael X. Zhu, Ming-Gang Liu and Tian-Le Xu. Protein kinase C lambda mediates acid-sensing ion channel 1a-dependent cortical synaptic plasticity and pain hypersensitivity. J Neurosci. 2019. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 20/05/2019 e aceito em 20/05/2019.

8. Hipotermia e dor neuropática

Uma intervenção simples pode ser a solução para a neuropatia periférica induzida por quimioterápicos

Muitos pacientes em uso de quimioterápicos desenvolvem a neuropatia periférica como um efeito colateral do tratamento. Essa patologia envolve principalmente a função sensorial periférica, mas também pode afetar as habilidades motoras, o que diminui significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Entretanto, ainda não há um tratamento que demonstre eficácia para a minimização da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterápicos (NPIQ). Sabendo-se dos benefícios que a hipotermia terapêutica demostra em relação a lesões nervosas, o estudo em questão buscou investigar os efeitos neuroprotetores da hipotermia na fisiopatologia da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos, mais especificamente o

Paclitaxel. Para isso foi induzido NPIQ em ratos pela infusão intravenosa de paclitaxel enquanto era realizada a hipotermia protetiva em região lombar.

Inicialmente foram realizados testes comportamentais e após estes testes, deu-se inicio a indução da neuropatia periférica por paclitaxel. A hipotermia foi realizada pela colocação de uma bolsa de água de temperatura controlada na superfície da região lombar. Após a utilização da hipotermia foram avaliadas as propriedade eletrofisiológicas do nervo caudal e ciático incluindo velocidade de condução nervosa, potenciais de ação muscular compostos, e potenciais de ação de nervos sensorial. Avaliaram, ainda, a resposta inflamatória produzida no sistema nervoso e a influência no fluxo sanguíneo periférico e concentração de paclitaxel. Os testes comportamentais foram realizados novamente ao final do estudo.

Foram demonstrados resultados efetivos no uso da hipotermia como prevenção para a neuropatia periférica, com resultados significativos dos testes comportamentais e diminuição da neuroinflamação, além de não atingir a eficácia do quimioterápico na área tumoral. Desta forma a hipotermia pode ser uma intervenção eficaz para a neuropatia periférica induzida por Paclitaxel.

Lisa Oliveira

Referência: Beh ST, Kuo YM, Chang WW, Wilder-Smith E, Tsao SH, Chen LT, Liao LD. Preventive hypothermia as a neuroprotective strategy for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Pain. 2019. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 20/05/2019 e aceito em 20/05/2019.

9. Biomarcadores para diagnóstico da dor

Novos avanços em medicina de precisão

Um artigo da revista Molecular Psychiatry traz um estudo longitudinal de pacientes psiquiátricos com alta incidência de comorbidades relacionadas à dor e a sua alta sensibilidade, buscando identificar biomarcadores sanguíneos preditivos para o estado doloroso.

A pesquisa encontrou evidencias para marcadores preditivos de dor, como a subunidade gama 7 de proteína G, a proteína contactina1 e o antígeno 9 de linfócitos, entre vários outros. A análise dos dados nos coortes utilizados mostrou também a existência de fenótipos específicos de dor em pacientes psiquiátricos, como um subtipo psicótico e um subtipo ansioso.

Os resultados dos perfis de biomarcadores de expressão gênica possibilitaram também evidências para segundo uso de medicamentos no tratamento destes quadros de dor, incluindo algumas vitaminas. A pesquisa possibilita o diagnóstico preciso e terapias individualizadas para quadros de dor.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Niculescu AB, Le-Niculescu H, Levey DF, Roseberry K, Soe KC, Rogers J, Khan F, Jones T, Judd S, McCormick MA, Wessel AR, Williams A, Kurian SM, White FA. Towards precision medicine for pain: diagnostic biomarkers and repurposed drugs. Mol Psychiatry. 2019; 24(4):501-522.

Alerta submetido em 20/05/2019 e aceito em 20/05/2019.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

    - Amanda Paula de Mendonça da Costa

- Fernanda de Souza Silva
- Giovanna França Alves
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Isabela Paulo Silva Amaral
- Letícia Ferreira Américo
- Letícia Menezes Rodrigues
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.